

KEILA CAROLINA DE ORNELLAS DUTKA GARCIA

**CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA À IVERMECTINA DE UM ISOLADO
DE HAEMONCHUS CONTORTUS EM OVINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de Médica Veterinária.

Área de concentração: Parasitologia Veterinária

Preceptor: *Professor Roberto de Oliveira Roça*

Botucatu

2010

KEILA CAROLINA DE ORNELLAS DUTKA GARCIA

**CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA À IVERMECTINA DE UM ISOLADO
DE HAEMONCHUS CONTORTUS EM OVINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de Médica Veterinária.

Área de concentração: Parasitologia Veterinária

Preceptor: Professor Roberto de Oliveira Roça
Coordenador de Estágios: *Profª. Ass.Dra. Vânia*

Botucatu

2010

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio durante toda a graduação, principalmente minha mãe Adelaide por toda palavra de conforto nos momentos mais difíceis e ao meu pai por todo o suporte. E agradeço aos meus amigos, por todo momento de alegria vivido e por todo consolo e abraço nas dificuldades, vocês são muito especiais para mim.

“A mente que se abre a uma nova idéia nunca mais volta ao tamanho original”

Albert Einstein

GARCIA, KEILA CAROLINA DE O. DUTKA. *Caracterização da resistência à ivermectina de um isolado de Haemonchus contortus em ovinos*. Botucatu, 2010. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Produção Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A produção de ovinos, tanto no Brasil como no mundo, vem apresentando crescimento significativo nos últimos anos, mas ainda assim possui alguns entraves ao seu desenvolvimento, entre eles estão os baixos índices zootécnicos provocados pelas parasitoses, com destaque para a haemoncose. Entre os métodos de controle mais utilizados no combate às verminoses estão os anti-helmínticos, e um dos princípios-ativos mais tradicionais neste tratamento é a ivermectina. Embora sendo a ferramenta de eleição no tratamento das parasitoses, o uso inadequado das mesmas provocou o surgimento de isolados resistentes, não só à ivermectina, como a vários outros princípios-ativos de medicamentos antiparasitários.

Palavras Chave: *Haemonchus contortus*, Ivermectina, Ovinos.

GARCIA, KEILA CAROLINA DE O. DUTKA. *Caracterização da resistência à ivermectina de um isolado de Haemonchus contortus em ovinos*. Botucatu, 2010. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Produção Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The production of sheep, both in Brazil and worldwide, has shown significant growth in the last years but still has some obstacles to its development, among them are the low indexes caused by parasites, with emphasis on haemoncose. Among the control methods used in the fight against worms are the anthelmintics, and one of the most active principles in this traditional treatment is ivermectin. While being the tool of choice in the treatment of parasitic diseases, improper use of the same led to the emergence of resistant isolates, not only to ivermectin, as several other active principles of antiparasitic drugs.

Keywords: *Haemonchus contortus*, Ivermectin, sheeps.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	07
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	08
2.1. <i>Haemonchus contortus</i> e a resistência.....	08
2.2. Mecanismo de ação da ivermectina.....	08
2.3. Caracterização da resistência.....	09
2.4. Origem da resistência e tratamentos alternativos.....	10
3. CONCLUSÃO.....	12
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

1) INTRODUÇÃO

A produção de pequenos ruminantes, principalmente os ovinos, vem crescendo no Brasil, e ela representa uma importante alternativa de oferta de carne, leite, pele e derivados, não somente para a população rural, mas também para o mercado emergente das grandes metrópoles, que vêm consumindo de forma crescente carnes e leite destas espécies (ALVES e FILHO, 2002). Entretanto, as parasitoses gastrintestinais associadas à subnutrição, erros de manejo e a ineficiência dos anti-helmínticos podem limitar a produtividade destes animais (SOTOMAIOR e THOMAZ-SOCCOL, 1998).

Os ovinos podem ser parasitados por várias espécies de helmintos simultaneamente, mas a principal e mais comum espécie na região tropical é *Haemonchus contortus*. O órgão alvo deste parasita é o abomaso, e este sendo hematófago, causa grandes prejuízos aos ovinos devido a anemia e hipoproteinemia. Além disso, são responsáveis pela grande resistência aos anti-helmínticos (OLIVEIRA, 2008).

Existem vários relatos de resistência anti-helmíntica envolvendo a ivermectina tanto no Brasil (CUNHA FILHO e YAMAMURA, 1999), como no exterior (MILLER e CRAIG, 1996; RANJAN et al., 2002). No hemisfério Sul vem se tornando um problema sério para a ovinocultura, e isso ocorre devido ao crescente número de larvas que não sofrem a ação do tratamento anti-helmíntico (COLES et al., 2005).

2) REVISÃO DE LITERATURA

2.1. *Haemonchus contortus* e a resistência:

A resistência à ivermectina vem se espalhando entre os nematódeos parasitas de ovinos, caprinos e bovinos, mas este mecanismo ainda não está totalmente esclarecido. O maior problema ocorre com a resistência de *Haemonchus contortus*, o qual é amplamente estudado na tentativa de elucidar seus mecanismos de resistência à ivermectina (ENG et al., 2006). *Haemonchus contortus* é o parasita que ocasiona maiores prejuízos na ovinocultura. O parasita instala-se no abomaso dos animais onde se alimenta de sangue. Em consequência, o principal sinal clínico da haemoncose é a anemia. Outros sinais clínicos associados à enfermidade: depressão do apetite, prejuízos na função gastrointestinal, alterações no metabolismo protéico, energético e mineral, além de mudanças no balanço hídrico, que levam as alterações na composição corpórea e qualidade de carcaça (MACIEL, 2004). Este parasita possui grande capacidade de multiplicação e adaptação ao meio ambiente, sendo assim permanece por vários meses nas pastagens com capacidade infectante, usando a hipobiose, ou seja, redução do metabolismo, como estratégia de sobrevivência em condições ambientais adversas (CHAGAS e VIEIRA, 2007).

2.2. Mecanismo de ação da ivermectina:

O mecanismo de ação da ivermectina não é totalmente conhecido, é sabido que bloqueia as transmissões neuro-musculares, estimulando a liberação pré-sináptica do ácido gama-aminobutírico (GABA), que abre os canais iônico-clorídricos na membrana da célula muscular pós-sináptica bloqueando a recepção de estímulo, reduzindo sinais entre os nervos e músculos, o que provoca a paralisia flácida e morte do parasito (CUNHA FILHO, 1999). Sabe-se também que as lactonas macrocíclicas abrem os canais de cloro irreversivelmente causando uma hiperpolarização da musculatura. Pesquisadores sugerem que existam duas famílias de canais de cloro, uma está presente na faringe e a outra no sistema nervoso do parasita, envolvidos na resistência anti-helmíntica. Aparentemente existe uma conexão entre esses canais que impossibilita a entrada da droga no organismo (MOLENTO, 2004).

2.3. Caracterização da resistência:

O principal entrave à caprinovinocultura é a resistência anti-helmíntica, que reflete negativamente nos índices produtivos dos animais e a falha no seu controle representa os primeiros sinais da mesma (AHID et. al, 2007). De acordo com Prichard et al. (1980), a resistência anti-helmíntica se dá quando muitos indivíduos de uma população são capazes de tolerar doses de um composto que uma população normal da mesma espécie não toleraria. Segundo o autor, esses organismos podem desenvolver resistência a um ou mais produtos com mecanismos de ação semelhantes (resistência lateral), ou diferentes (resistência cruzada). Segundo Melo et. al. (2004) e Molento (2004) os principais fatores que contribuem para a disseminação dos alelos para resistência anti-helmíntica são sub-dosagem, frequência elevada de tratamentos, rotação rápida de princípios ativos de diferentes anti-helmínticos, uso de medicamentos de longa persistência e aquisição de animais contaminados.

Alguns autores caracterizaram o grau de resistência de alguns isolados de nematódeos (BARTLEY e al., 2004; BARTLEY et al., 2005; LE JAMBRE et al., 2005). Bartley et al. (2004) caracterizaram a tripla resistência de um isolado de campo de *Teladorsagia* em uma fazenda de ovinos próxima a Edimburgo, na Escócia, tal isolado mostrou-se resistente à ivermectina, levamisol e febendazol. O mesmo resultado foi encontrado por Bartley et al. (2005) em estágios imaturos de *Teladorsagia*. Enquanto Le Jambre et al. (2005) caracterizaram a resistência de *Trichostrongylus colubriformis* e *H. contortus* à moxidectina na Austrália. Bartley et al. (2005), relata que a seleção de populações de nematóides com resistência múltipla, reduz as opções de tratamento. Por isso é necessário diagnosticar a ocorrência de nematóides resistentes, diminuindo assim os riscos de um tratamento ineficaz. A produção teria redução de custo, pois o produtor compraria e utilizaria somente o anti-helmíntico eficaz, faria menos tratamentos, além de diminuir as perdas na produção devido às helmintoses.

Hennon (1993) através da caracterização da resistência de um isolado de *H. contortus*, observou que o parasito selecionado para resistência, apresentava genes que causavam alterações nas características fisiológicas, de patogenicidade, infectividade e sobrevivência dos estágios de vida livre no ambiente. Maingi et al. (1998), em um trabalho realizado com um isolado *H. contortus* resistente ao tiabendazol, demonstrou que este foi superior na capacidade de se estabelecer no animal, foi mais patogênico, e as fêmeas foram mais férteis produzindo uma maior quantidade de ovos. Portanto, é

possível que a seleção para a resistência resulte em alterações no potencial biótico e na patogenicidade dos parasitas. Assim, denota-se a importância da determinação precisa do grau de resistência dos nematódeos empregados em estudos que envolvam a biologia e a fisiopatologia das infecções.

2.4. Origem da resistência e tratamentos alternativos:

A utilização profilática de anti-helmínticos tem se intensificado a fim de diminuir as perdas econômicas causadas pelos nematóides. Porém, constata-se elevada taxa de re-infecção dos animais mantidos a pasto, o que leva a utilização contínua de tratamentos, impondo uma alta pressão de seleção, a qual resulta em populações de parasitas resistentes (CHARLES et al., 1989; SANGSTER, 2001; TAYLOR et al., 2002; SARGISON et al., 2007). Além disso, a introdução de animais portadores de isolados resistentes no rebanho e a resistência cruzada entre drogas de mesmo mecanismo de ação, também se constituem em problema relevante (CUNHA FILHO et al., 1999). Porém, a eficácia deste anti-helmíntico pode variar com a época do ano e o manejo dos animais (MATTOS et al., 2004). A exemplo disto, Souza et al (2000) relata que existem vários fatores de relevância no período de vida livre do parasita, tais como a temperatura e umidade relativa têm grande influência no desenvolvimento e sobrevivência das larvas infectantes, que as altas temperaturas apesar de acelerar o desenvolvimento dos parasitas diminuem a sobrevivência dos mesmos. A sobrevivência dos nematódeos parasitas de ovinos pode ser de 6 meses ou mais, dependendo da variação climática do ambiente, ou seja, durante o verão quente e seco com pastagens secas, a maioria das larvas infectantes de *H. contortus* não se desenvolvem normalmente. Um dos fatores de grande relevância no maior e menor desenvolvimento e migração das larvas infectantes disponíveis nas pastagens é o índice pluviométrico de cada região durante as variações estacionais. Foi constatado também que a massa fecal dos animais, funciona como reservatórios de larvas infectantes por até 18 semanas e por até 7 em estação de chuvas. E o uso intensivo de anti-helmínticos e com intervalo de tratamento próximo ao período pré-patente dos nematódeos induz a resistência, pois os indivíduos sensíveis terão poucas oportunidades de infectar os animais e se reproduzirem, enquanto que os parasitas resistentes continuarão sua reprodução ininterruptamente (RANGEL et al., 2005).

Apesar do obstáculo que a resistência anti-helmíntica oferece à ovinocultura, Almeida (2009) indica tratamentos alternativos das parasitoses a fim de diminuir o nível de resistência dos nematóides, bem como a criação de animais de uma mesma raça que sejam resistentes ao parasitismo diminuindo assim a contaminação das pastagens e tratamentos com anti-helmínticos, o pastejo alternado entre diferentes espécies como bovinos e ovinos, o manejo adequado dos animais para aumentar a resistência dos mesmos e reduzir o uso de medicamentos anti-parasitários, e além destes métodos existe a possibilidade do tratamento com extratos de plantas, óleos essenciais e homeopatia, apresentam resultados animadores e ainda são estudadas por alguns pesquisadores.

3) CONCLUSÃO

A resistência anti-helmíntica é de extrema importância na ovinocultura não só no Brasil como no mundo, com um grande impacto negativo na produção como diminuição do ganho de peso, baixo rendimento de carcaça e queda na produção. O surgimento da resistência advém de uma sucessão de erros de manejo, como a subdosagem do medicamento, utilização prolongada do mesmo princípio ativo, aquisição de animais susceptíveis às parasitoses, entre outros. Portanto se faz necessário o conhecimento dos mecanismos de resistência do *Haemonchus contortus* ao princípio ativo ivermectina por parte dos responsáveis pelo manejo dos animais. Frente ao crescente problema da resistência, outras medidas de controle devem ser adotadas como alternativa à parasitose, assim como rotação de pastagens, aquisição de animais resistentes aos parasitas no rebanho.

4) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHID, S. M. M.; CAVALCANTE, M. D. A.; BEZERRA, A. C. D. S.; SOARES, H. S.; PEREIRA, R. H. M. A. **Eficácia anti-helmíntica em rebanho caprino no estado de Alagoas, Brasil.** Acta Veterinaria Brasília, v. 1, n. 2, p. 56-59, 2007.

ALMEIDA, F. A. de; **Caracterização da resistência a anti-helmínticos de isolados de *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis* oriundos de ovinos.** Botucatu, 2009, 50 p. Dissertação de mestrado – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, 2009.

BARTLEY, D. J.; JACKSON, E.; SARGISON, N.; JACKSON, F. **Further characterization of triple resistant field isolated of *Teladorsagia* from a Scottish lowland sheep farm.** Vet. Parasitol., v. 134, p. 261-266, 2005.

BARTLEY, D. J.; JACKSON, F.; JACKSON, E.; SARGISON, N. **Characterization of two triple field isolates of *Teladorsagia* from a Scottish lowland sheep farm.** Vet. Parasitol., v. 123, p. 189-199, 2004.

CHAGAS, A. C. de S.; VIEIRA, L. da S. **Ação da *Azadirachta indica* (Neem) em nematódeos gastrintestinais de caprinos.** Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., v. 44, n. 1, p. 49-55, 2007.

CHARLES T. P.; POMPEU J.; MIRANDA D. B. **Efficacy of three broad-spectrum anthelmintics against infections of goats.** Vet Parasitol. v. 34, p. 71-75, 1989.

COLES, G. C.; RHODES, A. C.; WOLSTENHOLME, A. J. **Rapid selection for ivermectin resistance in *Haemonchus contortus*.** Vet. Parasitol., v. 129, p. 345-347, 2005.

CUNHA FILHO, L. F. C. da. **Quimioresistência aos anti-helmínticos em ovinos.** 251 UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde, Londrina, v. 1, p. 91-102, out. 1999.

CUNHA FILHO, L.F.C.; YAMAMURA, M.H. **Resistência a anti-helmínticos em ovinos da região de Tamarana, Paraná, Brasil.** Unopar Cient. Ciênc. Biol. Saúde, Londrina, v. 1, p. 31-39, out. 1999.

ENG, J. K. L.; BLACKHALL, W. J.; OSEI-ATWENEBOANA, M. Y.; BOURGUINAT, C.; GALAZZO, D.; BEECH, R. N.; UNNASCH, T. R.; AWADZI, K.; LUBEGA, G. W.; PRICHARD, R. K. **Ivermectin selection on β -tubulin: Evidence in *Onchocerca volvulus* and *Haemonchus contortus*.** Molecular & Biochem. Parasitol., v. 150, p. 229-235, 2006.

FILHO, A. N. & ALVES, M. O. **Potencialidades da cadeia produtiva da ovinocaprinocultura na região nordeste do Brasil,** 2002.

HENNON, P. S. **Les résistances aux anthelminthiques: synthèse bibliographique des connaissances actuelles.** 1993, 67p. Thèse (Docteur Veterinaire) – École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Toulouse, 1993.

LE JAMBRE, L. F.; GEOGHEGAN, J.; LYNDAL-MURPHY, M. **Characterization of moxidectin resistant *Trichostrongylus colubriformis* and *Haemonchus contortus*.** Vet. Parasitol., v. 128, p. 83-90, 2005.

MAINGI, N.; BJORN, H.; GICHOHI, V. M.; MUNYUA, W. K.; GATHUMA, J. M. **Resistance to benzimidazoles and levamisole in nematode parasites of sheep in Nyandarua district of Kenya.** Acta Tropica, v. 69, i. 1, p. 31-40, 1998.

MATTOS, M. J. T. de; OLIVEIRA, C. M. B.; GOUVEA, A. S.; ANDRADE, C. B. ***Haemonchus* resistente a lactona macrocíclica em caprinos naturalmente parasitados.** Ciênc. Rural, v. 34, n. 3, p. 879-883, 2004.

MELO, A. C. F. L.; RONDON, F. C. M.; REIS, I. F.; BEVILAQUIA, C. M. L. **Desenvolvimento da resistência ao oxfendazol em propriedades rurais na região do baixo e médio Jaguaribe, Ceará, Brasil.** Ver. Bras. Parasitol. Vet., v. 13, p. 137-141, 2004.

MILLER, D. K.; CRAIG, T. M. **Use of anthelmintic combinations against multiple resistant *Haemonchus contortus* in Angorá goats.** Small Rum. Res., v. 19, p. 281-283, 1996.

MOLENTO, M. B. **Resistência de helmintos em ovinos e caprinos.** Ver. Brás. Parasitol. Vet., v. 13, suplemento 1, p. 82-86, 2004.

OLIVEIRA, L. L. dos S. **Estudo do período periparto de ovelhas Santa Inês infectadas naturalmente por nematóides gastrointestinais.** Itapetinga-BA:UESB, 2008. 40 p. (Dissertação – Mestrado em Zootecnia, Área de Concentração em Produção de Ruminantes).

PRICHARD, R. K.; HALL, C.A.; KELLY, J. D.; MARTIN, I. C. A.; DONALD, A. D. **The problem of anthelmintic resistance in nematodes.** Australian Vet. Journal, v. 56, p. 239-251, 1980.

RANGEL, V. B.; LEITE, R. C.; OLIVEIRA, P. R.; SANTOS JR., E. J. **Resistência de *Cooperia* spp. e *Haemonchus* spp. to avermectinas em bovinos de corte.** Arq. Bras. Vet. Zootec., v. 57, n. 2., Belo Horizonte, Abril, 2005.

RANJAN, S.; WANG, G. T.; HIRSEHLEIN; SIMKINS, K. L. **Selection for resistance to macrocyclic lactones by *Haemonchus contortus* in sheep.** Vet. Parasitol., v. 103, p. 109-117, 2002.

SANGSTER, N. C. **Managing parasiticide resistance.** Vet. Parasitol., v. 98, p. 89-109, 2001.

SARGINSON, N. D.; JACKSON, F. ; BARTLEY, D. J.; WILSON, D. J.; STENHOUSE, L. J.; PENNY, C. D. **Observations on the emergence of multiple anthelmintic resistance in sheep flocks in the south-east of Scotland.** Vet. Parasitol., v. 145, p. 65-76, 2007.

SOTOMAIOR, C. S. & TOMAZ-SOCCOL, V. **Estudo o tipo de hemoglobina como auxiliar na seleção de ovinos resistentes e susceptíveis aos helmintos gastrintestinais.** Arch. Vet. Science. 3(1) : 51-55, 1998.

SOUZA, P. de; BELLATO, V.; SARTOR, A. A.; RAMOS, C. I. **Período para desinfestação das pastagens por larvas de nematóides gastrintestinais de ovinos, em condições naturais nos campos de Lages, SC.** Ver. Bras. Parasitol. Vet., v. 9, n. 2, p. 159-164, 2000.

TAYLOR, M. A., HUNT, K. R., GOODYEAR, K. L. **Anthelmintic resistance detection methods.** Vet. Parasitol., v. 103, p. 183-194, 2002.